

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

«УТВЕРЖДАЮ»

Первый заместитель Министра

Д.Л. Пиневич

«22» сентября 2013 г.

Регистрационный № 228-1213



**МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ НАРУШЕНИЙ  
СОСУДИСТО- ТРОМБОЦИТАРНОГО И ПЛАЗМЕННОГО  
ГЕМОСТАЗА ПРИ ОСТРОМ ИНФАРКТЕ МОЗГА**

Инструкция по применению

Учреждения-разработчики:

Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии»; Государственное учреждение образования «Белорусская медицинская академия последипломного образования»; Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова»; Учреждение здравоохранения «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи» г. Минска

Авторы: к.м.н. И.А. Гончар; к.м.н., доцент Ю.И. Степанова; д.м.н, профессор С.А. Лихачев; к.б.н. Л.М. Шишло; И.С. Прудывус; С.Я. Свиридович

Минск 2013

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ**

УТВЕРЖДАЮ

Первый заместитель министра

\_\_\_\_\_ Д.Л. Пиневиц

27.12.2013

Регистрационный № 228-1213

**МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ  
НАРУШЕНИЙ СОСУДИСТО-ТРОМБОЦИТАРНОГО  
И ПЛАЗМЕННОГО ГЕМОСТАЗА ПРИ ОСТРОМ ИНФАРКТЕ МОЗГА**

инструкция по применению

УЧРЕЖДЕНИЯ-РАЗРАБОТЧИКИ: ГУ «Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии», ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования», ГУ «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова», УЗ «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи» г. Минска

АВТОРЫ: канд. мед. наук И.А. Гончар, канд. мед. наук, доц. Ю.И. Степанова, д-р мед. наук, проф. С.А. Лихачев, канд. биол. наук Л.М. Шишло, И.С. Прудывус, С.Я. Свиридович

Минск 2013

Настоящая инструкция по применению (далее — инструкция) предназначена для врачей-специалистов, оказывающих лечебно-диагностическую помощь пациентам с инфарктом головного мозга (ИГМ) — врачей-неврологов, врачей-терапевтов, врачей-кардиологов, врачей лабораторной диагностики, и содержит методы диагностики и коррекции нарушений сосудисто-тромбоцитарного и плазменного гемостаза при остром ИГМ.

## **ПЕРЕЧЕНЬ НЕОБХОДИМОГО ОБОРУДОВАНИЯ, РЕАКТИВОВ, СРЕДСТВ, ИЗДЕЛИЙ МЕДИЦИНСКОЙ ТЕХНИКИ**

1. Гематологический анализатор, коагулометр, фотооптический агрегометр, импедансный агрегометр, центрифуга, биохимический анализатор, иммуноферментный анализатор, реактивы.
2. Расходные материалы для забора крови из вены, стабилизации крови, хранения, транспортировки.
3. Индукторы агрегации тромбоцитов: раствор аденозиндифосфата (АДФ) в концентрациях 0,5; 1,5; 10,0 мкмоль/л, раствор коллагена в концентрации 2,0 г/л.
4. Компьютерный томограф (КТ), магнитно-резонансный томограф (МРТ), электрокардиограф (ЭКГ).

## **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ**

Нарушения сосудисто-тромбоцитарного и плазменного гемостаза при остром инфаркте мозга.

## **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ**

Неустановленный характер инсульта; терминальные состояния; острая сердечно-сосудистая недостаточность; острые психозы; хронические специфические и неспецифические воспалительные заболевания центральной нервной системы (ЦНС).

## **ОПИСАНИЕ ТЕХНОЛОГИИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МЕТОДА**

Диагностика нарушений сосудисто-тромбоцитарного и плазменного гемостаза у пациентов с ИГМ включает:

- общий анализ крови с определением уровня гемоглобина, эритроцитов, тромбоцитов, лейкоцитов, лейкоцитарной формулы, скорости оседания эритроцитов, гематокрита;
- оптическую агрегатометрию тромбоцитов (ОАТ) или импедансную агрегатометрию тромбоцитов (ИАТ);
- коагулограмму с определением активированного парциального тромбопластинового времени (АПТВ), протромбинового времени (ПВ), международного нормализованного отношения (МНО), фибриногена, Д-димеров (ДД), Тех-Полимер-теста (ТПТ);
- определение маркеров дисфункции эндотелия в крови: сосудистый эндотелиальный фактор роста (СЭФР), фактор некроза опухоли- $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ), эндотелин-1 (ЭТ-1), предсердный натрийуретический пептид (ПНУП), активность

антигена фактора Виллебранда (ФВ), высокочувствительный С-реактивный белок (вСРБ).

### Оптическая агрегатометрия тромбоцитов

Принцип метода основан на регистрации с помощью фотооптического агрегометра изменения светопропускания обогащенной тромбоцитами плазмы при длине волны 500–700 нм после добавления индуктора агрегации и формирования тромбоцитарных агрегатов.

Определяют следующие параметры ОАТ: степень агрегации — максимальное светопропускание (%); скорость агрегации — процент светопропускания в минуту; время агрегации (мин). Процесс индуцированной агрегации тромбоцитов регистрируется графически и визуализируется в виде агрегатограмм, которые имеют определенные особенности в зависимости от применяемого индуктора и уровня функциональной активности кровяных пластинок (рис. 1–4).

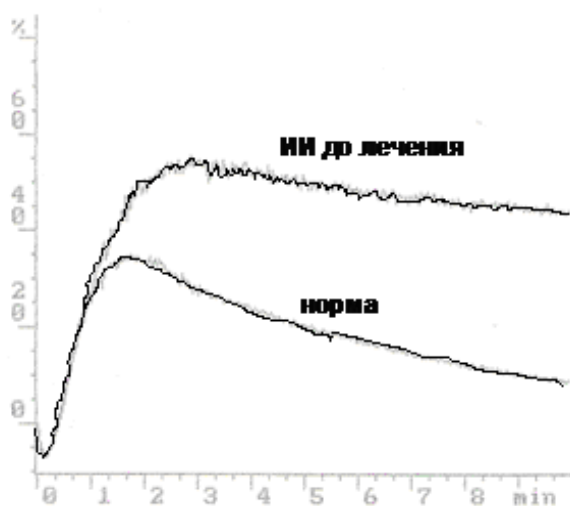


Рисунок 1

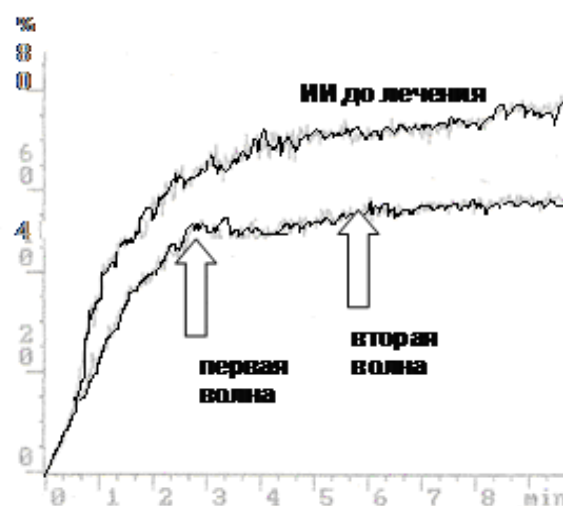


Рисунок 2

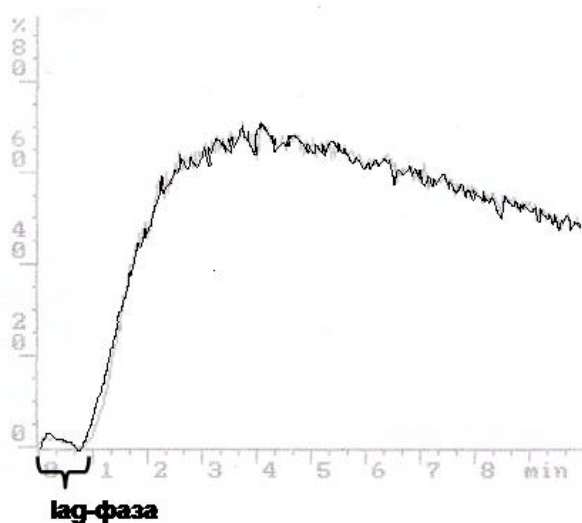


Рисунок 3

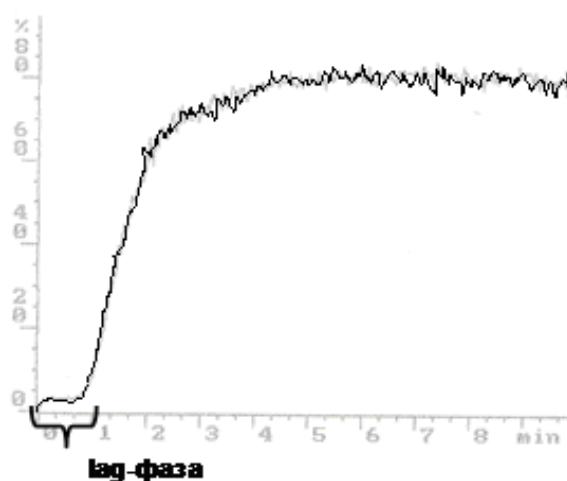


Рисунок 4

Технический результат разработанного метода диагностики состояния тромбоцитарного звена свертывания крови при ИГМ состоит в том, что выполняют комплексное исследование функционального состояния тромбоцитов в остром периоде инфаркта мозга, позволяющее диагностировать нарушения в системе сосудисто-тромбоцитарного гемостаза на уровне:

- первой фазы агрегации (фаза обратимой агрегации и частичной секреции);
- второй фазы агрегации (фаза необратимой агрегации и полной дегрануляции);
- состояния секреторной функции тромбоцитов.

Используют индукторы агрегации: растворы коллагена и раствор АДФ в концентрации 0,5 мкмоль/л. Дополнительное использование раствора АДФ в концентрации 1,5 мкмоль/л рекомендуется при тромбоцитопатиях различной этиологии (дефицит пула хранения, синдром Бернара-Сулье, тромбастения Гланцмана), когда тромбоциты слабо реагируют на низкие дозы АДФ.

Метод позволяет получить объективную информацию о функциональных свойствах тромбоцитов у пациентов с ИГМ с учетом возрастных особенностей обследованных (табл. 1 Приложения).

Информация о скорости, степени и времени агрегации тромбоцитов позволяет назначать конкретному пациенту медикаментозную терапию с использованием лекарственных средств, снижающих агрегацию тромбоцитов в остром периоде инсульта для профилактики повторного инфаркта мозга.

#### **Импедансная агрегатометрия тромбоцитов**

Принцип метода импедансной агрегатометрии тромбоцитов заключается в графическом отображении изменения импеданса (сопротивления) во времени после формирования монослоя тромбоцитов на открытых частях электрода и стимуляции агрегации на монослое тромбоцитов при добавлении индуктора агрегации к цельной крови. Определяют следующие параметры ИАТ, нормальные диапазоны которых представлены в таблице 2 Приложения: *Amplitude* — степень агрегации (Ом); *Slope* — скорость агрегации (Ом/мин); *Lag time* — время задержки агрегации (с); *Area* — площадь под кривой (Ом×мин).

В качестве метода выбора для оценки функционального состояния тромбоцитов в остром периоде ИГМ рекомендуется ИАТ, если в плазме имеется хилез или гипербилирубинемия.

#### **Коагулограмма**

Исследование коагуляционного гемостаза проводят с помощью гемокоагулометра унифицированным клоттинговым методом, который основан на моделировании процесса свертывания крови *in vitro*. Оценка состояния вторичного гемостаза проводится по алгоритму, позволяющему разграничить фазы свертывания крови и паракоагуляционные параметры (табл. 3 Приложения). ТПТ используется при диагностике дисфибриногенемии, предрасположенности к внутрисосудистому свертыванию крови для определения нарушений фибринообразования, связанных с замедлением или ускорением полимеризации фибрин-мономеров.

При наличии отклонений от нормативных значений тестов и подозрении тромбофилии выполняются дополнительные исследования в специализированных лабораториях:

- антикоагулянтной системы: активность антитромбина, содержание протеинов С и S, тест на резистентность к активированному протеину С (АПС-резистентность);

- фибринолитической системы: снижение активности пламиногена и его активаторов, повышение активностиРАI-1 и  $\alpha_2$ -антиплазмина;

- диагностика антифосфолипидного синдрома: содержание антифосфолипидных антител (кардиолипиновые антитела, антитела к фосфатидилсерину, фосфатидилинозитолу и фосфатидилэтаноламину), выявление волчаночного антикоагулянта;

- определение содержания в крови гомоцистеина;

- ПЦР-диагностика: наличие мутации V фактора Лейдена, протромбина G20210A или мутации метилтетрагидрофолатредуктазы (МТГФР) C677T.

### **Исследование маркеров дисфункции эндотелия**

На основании исследования содержания в крови пациентов с ИГМ маркеров дисфункции эндотелия, представленных в табл. 4 Приложения, разработаны методы, позволяющие стратифицировать лиц с ИГМ с высокой вероятностью летального исхода в группу риска.

**Метод прогнозирования выживаемости пациентов, перенесших инфаркт мозга**, основан на сравнении уровня ПНУП в крови пациента с ИГМ с пороговым значением, равным 27 нг/л. При этом, если уровень ПНУП меньше 27 нг/л, прогнозируют 81,9% годовую выживаемость пациентов после ИГМ, а при уровне ПНУП, равном или превышающем 27 нг/л, прогнозируют 59,5% годовую выживаемость.

**Метод прогнозирования клинического исхода инфаркта мозга** основан на определении уровня СЭФР в крови с помощью иммуноферментного анализа, сравнения с пороговым значением, равным 222 нг/л. При этом, если уровень СЭФР меньше или равен 222 нг/л к моменту выписки из стационара (на  $12 \pm 2$  сут от начала заболевания) прогнозируют развитие умеренного или выраженного неврологического дефицита (от 7 до 42 баллов шкалы инсульта Национальных институтов здравоохранения — NIHSS); если уровень СЭФР больше 222 нг/л, прогнозируют развитие легкого неврологического дефицита (от 0 до 6 баллов шкалы NIHSS). Также прогнозируют риск развития летального исхода в постинсультном периоде в течение 180 сут после ИГМ: при уровне СЭФР меньше или равном 222 нг/л — летальный исход, при уровне СЭФР в крови больше 222 нг/л реален благоприятный исход (вероятность летального исхода равна 0).

**Метод прогнозирования исхода инсульта** основан на сравнении данных об уровне ФНО- $\alpha$  в крови пациента с ИГМ с пороговым уровнем ФНО- $\alpha$ , равным 44 нг/л, если ФНО- $\alpha$   $\leq 44$  нг/л, прогнозируют неблагоприятный функциональный исход острого ИГМ (от 4 до 6 баллов модифицированной шкалы Рэнкина (МШР) и развитие летального исхода в течение 180 сут после ИГМ.

**Метод прогнозирования исхода инсульта с использованием уровня фактора фон Виллебранда** основан на сравнении уровня антигена ФВ в крови

пациента с ИГМ с пороговым значением, равным 244%, при этом, если уровень антигена ФВ  $\geq 244\%$ , прогнозируют развитие неудовлетворительного функционального исхода острого ИГМ (от 4 до 6 баллов МШР) к моменту выписки из стационара, если уровень антигена ФВ  $< 244\%$ , то прогнозируют развитие удовлетворительного функционального исхода острого ИГМ (от 0 до 3 баллов МШР). Затем данные об уровне антигена ФВ в крови пациента с ИГМ сравнивают с пороговым значением антигена ФВ, равным 312%, и прогнозируют риск развития летального исхода в постинсультном периоде в течение одного года наблюдения, причем при уровне ФВ  $\geq 312\%$  прогнозируют неблагоприятный (летальный исход), при уровне ФВ  $< 312\%$  — благоприятный исход заболевания.

**Метод прогнозирования клинического исхода острого инфаркта головного мозга** основан на сравнении уровня вСРБ в крови пациента с ИГМ с пороговым значением вСРБ, равным 14 мг/л, при этом, если уровень вСРБ  $\geq 14,0$  мг/л, прогнозируют развитие неудовлетворительного функционального исхода острого ИГМ (от 4 до 6 баллов МШР к моменту выписки из стационара (на  $12 \pm 2$  сут от начала заболевания)), если уровень вСРБ  $< 14,0$  мг/л, то прогнозируют развитие удовлетворительного функционального исхода ИГМ (от 0 до 3 баллов МШР). Также прогнозируют риск развития летального исхода в постинсультном периоде в течение одного года наблюдения, причем при уровне вСРБ в крови  $\geq 14,0$  мг/л прогнозируют неблагоприятный (летальный) исход, при уровне вСРБ  $< 14,0$  мг/л — благоприятный исход заболевания.

**Метод прогнозирования клинического исхода инфаркта головного мозга с использованием Д-димеров** основан на сравнении уровня ДД в крови пациента с ИГМ с пороговым значением, равным 0,450 мг/л, при этом, если уровень ДД больше 0,450 мг/л, прогнозируют развитие неудовлетворительного функционального исхода острого ИГМ (от 4 до 6 баллов МШР) к моменту выписки из стационара, если уровень ДД в крови меньше или равен 0,450 мг/л, то прогнозируют развитие удовлетворительного функционального исхода острого ИГМ (от 0 до 3 баллов МШР). Также прогнозируют риск развития летального исхода в постинсультном периоде в течение одного года наблюдения, причем при уровне ДД в крови больше 0,450 мг/л прогнозируют неблагоприятный (летальный исход), при уровне ДД меньшим или равном 0,450 мг/л прогнозируют благоприятный исход заболевания.

**Алгоритм выбора антитромботической терапии у пациентов со острым инфарктом головного мозга**

1. Длительная антиагрегантная терапия ацетилсалициловой кислотой (АСК) в дозе от 75 до 150 мг/сут показана всем пациентам с ИГМ, при этом предпочтительны кишечнорастворимые формы АСК, обладающие меньшим ulcerогенным эффектом в отношении желудочно-кишечного тракта.

2. Пациентам с ИГМ и сопутствующим атеросклерозом церебральных артерий (стенозы  $\geq 50\%$  просвета) рекомендована антиагрегантная монотерапия АСК (75–150 мг ежедневно) или клопидогрелем (75 мг ежедневно), или комбинированное лечение АСК в сочетании с дипиридамолом (25 и 200 мг дважды в день соответственно), что является более предпочтительным, чем комбинация АСК с клопидогрелем. Выбор схемы антиагрегантной терапии

индивидуален и зависит от стоимости лечения, имеющихся факторов риска и комплаентности пациента к проводимой терапии.

3. Клопидогрель предпочтителен у пациентов с ИГМ на фоне мультифокального атеросклероза, сахарного диабета, повторного некардиоэмболического ИГМ, при непереносимости АСК, а также у пациентов с однократным ИГМ, развившимся на фоне постоянного приема АСК.

4. В остром периоде ИГМ при отсутствии снижения параметров ОАТ или ИАТ на фоне лечения АСК целесообразно дополнительно назначить низкие дозы нефракционированного гепарина (НФГ), низкомолекулярных гепаринов (НМГ) либо заменить АСК на клопидогрель с последующим контролем агрегационной активности тромбоцитов.

5. Назначение клопидогреля в комбинации с АСК не показано в течение 3 мес. после ИГМ в связи с высоким риском геморрагических осложнений. Исключением являются ситуации, когда имеются абсолютные показания к двойной антиагрегантной терапии: недавний эпизод острого коронарного синдрома, выполненное чрескожное коронарное вмешательство, а также операция эндоваскулярногостентирования экстракраниальных артерий.

6. В остром периоде ИГМ интенсивная парентеральная антикоагулянтная терапия НФГ или НМГ не показана пациентам с ИГМ на фоне атеросклероза церебральных артерий. Низкие дозы гепарина, НМГ назначают с целью профилактики тромбоза глубоких вен (ТГВ) у обездвиженных пациентов, при варикозной болезни нижних конечностей, при тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) в анамнезе.

7. В остром периоде инсульта в случае прогрессирующего клинического течения ИГМ некардиоэмболической этиологии, наличии стенозирующего атеросклероза коронарных артерий, атеросклероза периферических артерий, сахарного диабета терапия АСК может быть дополнена низкими дозами НФГ, НМГ.

8. Пациентам с ИГМ и сопутствующим риском эмболии из кардиального источника (фибрилляция предсердий — ФП), тромбы в полостях сердца, искусственные клапаны сердца) с целью вторичной профилактики инсульта показаны оральные антикоагулянты (ОА) варфарин или фенилин с достижением целевого уровня МНО 2,0–3,0.

9. При кардиоэмболическом ИГМ в случае обширного очага инфаркта мозга (занимающего по данным КТ более 1/3 бассейна средней мозговой артерии), тяжелого состояния пациента, выраженного неврологического дефицита целесообразна замена варфарина бридж-терапией гепарином или НМГ с последующим переходом в подостром периоде ИГМ на ОА.

10. При невозможности использования непрямых антикоагулянтов целесообразно рассмотреть вопрос о назначении новых оральных антикоагулянтов (НОА) для профилактики повторных тромбоэмболических ишемических событий.

11. У пациентов с ИГМ при ФП монотерапия АСК, так же как и двойная антиагрегантная терапия (АСК+клопидогрель), расцениваются как недостаточно эффективные средства профилактики повторных кардиоэмболических событий и



могут быть альтернативой оральным антикоагулянтам только в случае категорического отказа пациента от приема антикоагулянтов.

12. Пациенты с ИГМ и такими маркерами тромбофилических состояний, как спонтанный венозный тромбоз, установленный дефицит протеинов С, S, антитромбина, гипергомоцистеинемия, а также с выявленными при генотипировании мутациями Лейдена, протромбина, МТГФР нуждаются в длительной антитромботической терапии.

**Гепарин-индуцированная тромбоцитопения (ГИТ)** — форма тромбоцитопении, вызванная применением НФГ (1,9-5,0% пациентов, получающих гепарин) или НМГ (0,4%). При развитии ГИТ 1 типа происходит прямое (неиммунное) взаимодействие молекул гепарина с мембраной тромбоцитов, проявляющееся на 1–3-е сут после введения гепарина изолированным падением числа тромбоцитов до  $100 \times 10^9/\text{л}$ . ГИТ 2 типа является редкой иммуноопосредованной реакцией, возникающей на 4–15-е сут от первого введения гепарина. Под действием специфических антител к комплексу гепарин/тромбоцитарный фактор 4 (ТФ4) происходит падение уровня тромбоцитов ниже  $100 \times 10^9/\text{л}$ , выделение в кровь прокоагулянтных веществ, повышается синтез тромбина, развиваются ТГВ нижних конечностей, тромбоэмболии, церебральные синус-тромбозы, тромбозы артерий нижних конечностей, инфаркты головного мозга, инфаркты миокарда.

#### **Алгоритм лечебных мероприятий при ГИТ:**

1. Отменить НФГ или НМГ.
2. Назначить альтернативные антикоагулянты из группы прямых ингибиторов тромбина или селективных ингибиторов фактора Ха (ривароксабан, фондапаринукс).
3. Лабораторные тесты на обнаружение антител к комплексу гепарин/ТФ4.
4. Не рекомендовано переливание тромбоцитарной массы из-за повышенного тромбообразования.
5. Не рекомендовано назначение варфарина ранее 6 недель, пока количество тромбоцитов не возрастет до  $150 \times 10^9/\text{л}$  из-за риска развития варфарин-ассоциированной гангрены конечностей и некроза кожи.
6. НОА, рекомендованные при неклапанной ФП, обладают сравнимой с варфарином эффективностью. Замена варфарина и фениндиона на НОА целесообразна при возникновении проблем с приемом ОА (невозможность достижения, поддержания и лабораторного контроля терапевтического уровня МНО).

#### **ПЕРЕЧЕНЬ ВОЗМОЖНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ИЛИ ОШИБОК ПРИ ВЫПОЛНЕНИИ И ПУТИ ИХ УСТРАНЕНИЯ**

1. Нарушения преаналитического этапа ОАТ, ИАТ: неправильное соотношение крови и цитрата; наличие видимых сгустков фибрина в образце для исследования; наличие гемолиза пробы; нарушение правил приготовления и хранения реагентов.

2. Нарушения аналитического этапа ОАТ, ИАТ: несвоевременное добавление индуктора при проведении агрегатометрии, неисправность прибора, исследование нестандартизированной по количеству тромбоцитов пробы.
3. Развитие ГИТ, ДВС-синдрома.

**Таблица 1 — Возрастные границы параметров оптической агрегатометрии тромбоцитов**

Параметры	Средний возраст (45–59 лет)	Пожилой возраст (60–74 лет)	Старческий возраст (≥75 лет)
<b>Индуктор АДФ в концентрации 0,5 мкмоль/л</b>			
Скорость агрегации, % в мин	19,3–29,3	22,4–35,6	29,0–41,0
Степень агрегации, %	40,4–56,4	45,0–59,0	49,0–61,0
Время агрегации, мин	2,4–5,6	3,1–5,9	4,46–5,94
<b>Индуктор АДФ в концентрации 1,5 мкмоль/л</b>			
Скорость агрегации, % в мин	22,5–34,5	25,0–40,2	32,0–40,0
Степень агрегации, %	50,0–59,2	54,8–65,2	56,4–70,4
Время агрегации, мин	2,1–5,3	3,4–5,8	4,56–5,84
<b>Индуктор коллаген</b>			
Скорость агрегации, % в мин	27,9–37,1	33–40,6	35,1–43,9
Степень агрегации, %	46,1–60,9	52,8–60,0	51,8–65,0
Время агрегации, мин	3,3–4,5	3,2–6,4	4,5–6,5

**Таблица 2 — Параметры импедансной агрегатометрии тромбоцитов**

Параметры	Контроль
Скорость агрегации, Ом/мин	10 {6; 12}
Степень агрегации, Ом	8 {5; 10}
Время задержки агрегации, с	26 {21; 38}
Площадь под кривой, Ом×мин	32 {20; 38}

**Таблица 3 — Параметры коагуляционного гемостаза**

Фаза коагуляции крови	Тесты	Показатели в зависимости от уровня коагуляции		
		Гиперкоагуляция	Норма (контроль)	Гипокоагуляция
<b>I фаза протромбиназообразования</b>	АПТВ (активированное парциальное тромбопластиновое время), с	<30	30–42	>42
<b>II фаза тромбинообразования</b>	ПВ (протромбиновое время), с	<12	12–14	>14
	ПТИ* (протромбиновый индекс), %	>100	75–100	<75
	МНО (международное нормализованное отношение), ед.	<0,8	0,8–1,2	>1,2
<b>III фаза фибринообразования</b>	Фибриноген, г/л	<4,5	1,8–4,5	<1,8
	ТПТ (Тех-Полимер-тест), ед.	<0,81	0,81–1,19	>1,19
<b>Маркер тромбинемии и плазминемии</b>	Д-димеры, мг/л	–	≤0,25	–

Примечания:  
 1 — В таблице представлены усредненные значения нормального диапазона параметров, т. к. их уровень зависит от вида используемой аппаратуры, реагентов, а также метода исследования. При интерпретации параметров АПТВ, ПВ значение времени свертывания исследуемой плазмы сравнивают с временем свертывания контрольной плазмы, поэтому в бланке коагулограммы вместо нормы указывается значение контроля и рассчитывается R (отношение времени свертывания плазмы пациента к времени свертывания контрольной плазмы, в норме 0,8–1,2)  
 2 — \*определение ПТИ не рекомендуется в связи с отсутствием стандартизации теста

**Таблица 4 — Маркеры дисфункции эндотелия**

Параметры	Контроль
Эндотелин-1, нг/л	1,46 {1,18; 1,75}
Фактор Виллебранда, % активности антигена	102 {78; 156}
Предсердный натрийуретический пептид, нг/л	6 {5; 7}
Сосудистый эндотелиальный фактор роста, нг/л	57 {46; 69}
Фактор некроза опухоли-α, нг/л	7 {5; 9}
Высокочувствительный С-реактивный белок, мг/л	≤1,0